

DOCKET NO.: 268505US0PCT

10/529784
JC17 Rec'd PCT/PTO 30 MAR 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Shoei FURUKAWA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/13099

INTERNATIONAL FILING DATE: October 10, 2003

FOR: NEUROTROPHIC FACTOR PRODUCTION PROMOTER

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-300247	15 October 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/13099. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Surinder Sachar

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TABUSHI, Eiji
 Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
 Osaka Factory
 1-6, Kashima 2-chome
 Yodogawa-ku, Osaka-shi
 Osaka 532-8514
 Japan

30 MAR 2005

Date of mailing (day/month/year) 02 December 2003 (02.12.03)	
Applicant's or agent's file reference PWO-24151 APA - Neuro (江井)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP03/13099	International filing date (day/month/year) 10 October 2003 (10.10.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 October 2002 (15.10.02)
Applicant	
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
15 Octo 2002 (15.10.02)	2002-300247	JP	27 Nove 2003 (27.11.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Farid ABOU Telephone No. (41-22) 338 8169
Facsimile No. (41-22) 338.70.10	

江
83.12.12PCT
IB/304

30 MAR 2005

PCT/JP03/13099

10-1003

日本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2002年10月15日
Date of Application:

出願番号 特願 2002-300247
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-300247]

出願人 藤沢薬品工業株式会社
Applicant(s):

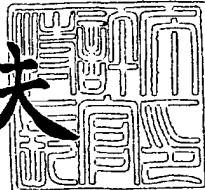
REC'D 27 NOV 2003
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2003年11月13日

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2003-3093757

特願200021300247

【書類名】 特許願

【整理番号】 FP05219-00

【提出日】 平成14年10月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/445

【発明者】

【住所又は居所】 岐阜県岐阜市三田洞東4丁目4番7号

【氏名】 古川 昭栄

【発明者】

【住所又は居所】 岐阜県岐阜市織田町1丁目15番地織田町壱番館301
号

【氏名】 新田 淳美

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100109542

【弁理士】

【氏名又は名称】 田伏 英治

【電話番号】 06-6390-1228

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016621

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9906242

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】神経栄養因子産生促進剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-アセチル-L-ピペコリン酸またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有する神経栄養因子産生促進剤。

【請求項 2】神経変性疾患の予防または治療のためにヒトまたは動物に投与される請求項 1 記載の神経栄養因子産生促進剤。

【請求項3】神經変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、ハンチントン病、脳梗塞、頭部外傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病あるいは薬物誘発性の末梢神經障害または網膜神經障害である、請求項2記載の神經栄養因子産生促進剤。

【請求項4】神経栄養因子がニューロトロфинである、請求項1～3のいずれかに記載の神経栄養因子产生促進剤。

【発明の詳細な説明】

[0 0 0 1]

【発明の属する技術分野】 本発明は、神経変性疾患等の予防または治療に有用である新規な神経栄養因子産生促進剤に関する。

[0 0 0 2]

【従来の技術】

中枢および末梢神経系には、無数の神経細胞が存在し神経情報を伝達している。しかし、神経細胞は、出生の前後で分裂を停止するため、一度損傷を受けると再生されることは困難である。このように神経細胞は同じ細胞が一生機能を担うため、その分化、軸索の伸長、シナプスの形成、生存・機能維持に様々な栄養因子が大きな役割を果たしていると考えられている。これらの神経栄養因子の中でも比較的研究がよく進み、代表的なものとしてニューロトロphinsファミリーがあり、それらには神経成長因子（以下、「NGF」という）、脳由来神経栄養因子（以下、「BDNF」という）、ニューロトロフィン-3（以下、「NT-3」という）、NT-4/5、NT-6などが報告されている。ニューロトロphins以外には最近、グリア細胞由来神経栄養因子（以下、「GDNF」という）が同

定され、神経栄養因子として重要な役割を果たしていると考えられているが、その詳細は解っていない。

【0003】

一方、社会の高齢化が進むにつれてアルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患の患者が増加している。これらの疾患は難治性かつ進行性であり、根本的な治療法は確立されていない。そこで、神経栄養因子を神経変性疾患の治療に応用することが考えられている。しかし、神経栄養因子はタンパク質であるため血中で分解されやすいうえに、脳・血液閂門を通過できず、末梢投与による脳での効果は期待できない。さらに、脳に直接注入することは倫理的、技術的に限界がある。そこで、末梢から投与して、脳においてこれらの因子の発現を増加させるような化合物が見つかれば、治療薬として活用できる可能性が考えられる（例えば、特許文献1または2を参照）。

【特許文献1】

特表2002-516903

【特許文献2】

特表2002-516905

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

最近、免疫抑制剤が脳虚血や外傷による脳障害を抑制することが報告されている。免疫抑制剤の細胞内結合タンパクであるイムノフィリンは免疫組織ばかりではなく中枢神経系にも豊富に存在し、神経細胞において中枢神経保護効果を媒介することが報告されている。しかし、免疫抑制作用は、神経保護を目的とするイムノフィリンリガンドの応用にはむしろ不利益をもたらす。そこで、免疫抑制作用を有さない神経保護物質の創製が望まれる。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、免疫抑制剤であるタクロリムス（図1-A）がその結合タンパクと相互作用する構造に着目し、その部分構造を化学構造的に安定化させたN-アセチル-L-ピペコリン酸（図1-B）（以下、「APA」という）について

神経保護作用を検討し、A P Aが優れた神経栄養因子産生促進効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、以下の特徴を有するものである。

- (1) N-アセチル-L-ピペコリン酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経栄養因子産生促進剤。
- (2) 神経変性疾患の予防または治療のためにヒトまたは動物に投与される(1)記載の神経栄養因子産生促進剤。
- (3) 神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、ハンチントン病、脳梗塞、頭部外傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病性あるいは薬物誘発性の末梢神経障害または網膜神経障害である、(2)記載の神経栄養因子産生促進剤。
- (4) 神経栄養因子がニューロトロフィンである、(1)～(3)のいずれかに記載の神経栄養因子産生促進剤。

【0007】

ここで、「神経栄養因子」とは、前記した通り、NGFのように、神経細胞の生存維持、神経分化促進などの生理作用を有するタンパク質の総称であり、具体的には、NGF、BDNF、NT-3、NT-4/5、NT-6を含むニューロトロフィンファミリー、更に、GDNF、グリア成長因子(GGF2)、中枢神経系成長因子(af-1)等を意味する。

【0008】

「神経栄養因子産生促進剤」とは、インビボあるいはインビトロで神経細胞に接触させた場合、その細胞からの神経栄養因子の産生(合成)を誘導または促進する作用を示す薬剤を意味する。

【0009】

「ニューロトロフィン」とは、生体では、神経成長の標的となる細胞、あるいは標的に向かって伸長している細胞から分泌される神経栄養因子、または自己分泌や傍分泌により神経(ニューロン)の成長、分化、生存を助けて、神経回路(シナプス)を形成させる神経栄養因子を意味し、具体的には、前記した通り、N

特願 2002-300247
G F、B D N F、N T - 3、N T - 4 / 5、N T - 6 が現在知られており、アミノ酸配列の相同性も高い類似構造のタンパク質群である。

【0010】

「神経変性疾患」とは、中枢あるいは末梢神経系の神経細胞の脱落、壊死を伴う疾患の総称であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、ハンチントン病、脳梗塞、頭部外傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症がその代表例である。また、糖尿病性あるいは薬物誘発性の末梢神経障害または網膜神経障害も、本発明に於ける神経変性疾患の概念に含まれる。

【0011】

「医薬として許容される塩」とは、慣用の無毒性の塩であって、具体的には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩）のような金属塩、無機酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（例えば、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、塩基性または酸性アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩を挙げることができる。

【0012】

次に、本発明の神経栄養因子産生促進剤の製剤化および投与量について説明する。本発明の神経栄養因子産生促進剤は、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉末、トローチ剤、丸剤、軟膏、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤、液剤、腸溶コーティング剤、噴霧剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤等の慣用の医薬製剤の形で、経口、非経口（静脈内、腹腔内、皮下および筋肉内注射を含む）または外用（局所）投与（直腸、経皮、点眼および経鼻投与を含む）することができる。

【0013】

上記の医薬製剤は、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニット、ソルビット、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロ

キシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、デンプン等)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、エアロシル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等)、矯味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等)、保存剤(例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、希釈剤(例えば水等)、基材ワックス(例えば、カカオバター、白色ワセリン、ポリエチレングリコール等)のような製剤化に慣用の有機または無機の各種担体を用いる常法によって製造することができる。

【0014】

本発明の神経栄養因子産生促進剤の投与量は、所望の治療(または予防)効果を生じるに足りる量であればよく、例えば経口または非経口投与で0.01mg/kg～100mg/kg、好ましくは0.1mg/kg～10mg/kgである。本発明の神経栄養因子産生促進剤は通常、単位投与量0.1mg/個体～1000mg/個体、好ましくは5mg/個体～500mg/個体を1日当たり1～4回投与することができる。しかしながら、上記の投与量は患者の年齢、体重、症状または投与法によって適宜増減してもよい。

【0015】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下、試験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例1(正常マウス脳における神経栄養因子の発現に及ぼすAPAの効果)

試験方法：5週齢のddy系雄性マウス(日本エルエルシー)を次の3群(各群9匹)に分け試験を行った。

1群(コントロール) リン酸緩衝生理食塩水(PBS)をマウス腹腔内に1日

1回7日間投与した。

2群 PBSに溶解したAPA (0.75mg/kg) をマウス腹腔内に1日1回7日間投与した。

3群 PBSに溶解したAPA (7.5mg/kg) をマウス腹腔内に1日1回7日間投与した。

いずれの群も、最終投与24時間後に断頭し大脳皮質と線条体を取り出した。

【0016】

エンザイムアッセイ (EIA) 法用サンプルの調製： 摘出した大脳皮質と線条体の重量を測定し、アポロチニン (80TIU/L) を加えたホモゲナイジングバッファー (1M塩酸ナトリウム、2%BSA、2mM EDTA、0.2%アジ化ナトリウムを含む0.1Mトリスーオリン酸緩衝液 (pH 7.4)) を重量の19倍容量加え、ソニケーションを30回行った。4℃で遠心分離 (100,000g×30分) し、上清を分取し、同量のクロロホルムを加え、よく攪拌して遠心分離 (20,000g×10分) した。上清を分取し、EIA法用のサンプルとした (使用時まで-20℃で冷凍保存した。)。

【0017】

EIA法による神経栄養因子の測定： NGFの場合は、古川らの方法 (Jäger, O., & Nykjaer, A. (1993). Journal of Neurochemistry, 60, 734-744) によるEIA法を、GDNFの場合は、新田らの方法 (Mizuno, T., et al. (2002). Mapping the progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease, 2002, 463-467) によるEIA法を、それぞれ用いて、各サンプル中の神経栄養因子濃度を測定した。得られた値を20倍することによって、各脳部位での神経栄養因子含量とした。

【0018】

試験結果： APAを7日間連続腹腔投与したマウスは、コントロールのマウスに比べて行動異常、脱毛あるいは体重減少は観察されなかった。線条体におけるNGF発現量は、APA投与により、コントロールに比べ顕著な差はなかったが (図2-B) 、大脳皮質におけるそれは、APA投与により用量依存的に増加す

る傾向が観察された（図2-A）。一方、GDNF発現量は、大脳皮質においては、APA投与により、コントロールに比べ顕著な差はなかったが（図3-A）、線条体においては、コントロールに比べAPA 0.75 mg/kg投与により66.0%の増加が観察された（図3-B）。

【0019】

試験例2（パーキンソン病モデルマウスにおける神経栄養因子産生促進を介したAPAの神経保護効果）

試験方法：5週齢のddY系雄性マウス（日本エルエルシー）を次の4群（各群9匹）に分け試験を行った。マウスにペントバルビタール麻酔下で開頭せずに頭皮膚を介してマイクロシリンジの針先を右脳の線条体に挿入し、0.05%アスコルビン酸を含む生理食塩水に溶解した6-ハイドロキシドーバミン（6-OHDA、シグマ社）11.5 μg/μLを1 μL注入した。

1群（コントロール）アスコルビン酸のみを含む生理食塩水を注入して線条体に破壊を行わなかった。その後、PBSのみをマウス腹腔内に1日1回7日間投与した。

2群 6-OHDAによって線条体を破壊した日からマウス腹腔内に1日1回7日間PBSを投与した。

3群 6-OHDAによって線条体を破壊した日からマウス腹腔内に1日1回7日間PBSに溶解したAPA（0.75 mg/kg）を投与した。

4群 6-OHDAによって線条体を破壊した日からマウス腹腔内に1日1回7日間PBSに溶解したAPA（7.5 mg/kg）を投与した。

いずれの群も、最終投与24時間後に断頭し大脳皮質を取り出した。

【0020】

ドーバミン作動性神経の機能評価：上記各群のパーキンソン病モデルマウスを透明の円柱型容器（ガラス製、直径9cm-高さ12cm）内で10分間自由に探索させた後、メタンフェタミン（大日本製薬、10 mg/kg）を腹腔内投与し、投与後10~20分までの回転数を計数した。この試験では右側線条体を破壊しているため右方向の回転運動（片側回転運動）が観察された。

EIA法用サンプルの調製とEIA法による神経栄養因子の測定：それぞれ、

試験例1と同様に行った。

【0021】

試験結果： ドーパミン作動性神経の機能評価においては、線条体を破壊しAPAを投与しない群では86.0±14.1回の片側回転運動を示したのに対し、線条体破壊後7日間APAを0.75または7.5mg/kg投与すると、それぞれ40.9±17.3回、47.1±13.1回と、片側回転運動が抑制された（図4）。一方、大脳皮質におけるNGF発現量は、6-OHDAを注入すると50.0%に減少したが、APA 0.75および7.5mg/kgを投与すると、それぞれ11.2%および30.7%の増加が観察された（図5）。また、大脳皮質におけるGDNF発現量は、APA 0.75および7.5mg/kg投与により、それぞれ74.9%および232.4%の増加が観察された（図6）。

【0022】

試験例3（脊髄損傷ラットにおける歩行能力向上に及ぼすAPAの効果）

試験方法： 7週齢の雄性Wistar系ラット（日本エスエムシー）を次の3群（各群12～17匹）に分けて試験を行った。ラットにペントバルビタールナトリウム（大日本製薬、35mg/kg）を腹腔内注射し、背部に正中切開を加え、傍脊柱筋を鈍的に剥離した。第12胸椎の椎弓を切除後、同部位において鋭利な刃物で左脊髄を切断した。切断5時間後、左後足麻酔の障害が確認できるものについて以下の試験を行った。

1群 脊髄を損傷させていない（第12胸椎の椎弓切除後、脊髄を切断せずに縫合した）ラットに対して、PBSを腹腔内に投与した。

2群 脊髄を損傷させたラットに対して、PBSを腹腔内に投与した。

3群 脊髄を損傷させたラットに対して、PBSに溶解したAPA（0.75mg/kg）を腹腔内に投与した。

いずれの群も、脊椎損傷日から1日1回20日間投与を行った。

【0023】

脊髄損傷ラットの歩行能力の評価方法： 灰色に塗装した箱（縦1m×横1m×高さ30cm）にラットを入れ、自由に探索させ、21-Point Bass

o-Best The Bresnahan Locomotor Rating

Scale (BBBスケール) に従って 21 段階で評価した。

【0024】

試験結果： BBBスケールは、 脊髄損傷直後には 0 まで低下した。 2 日目までは APA 投与の効果は観察されなかったが、 3 日目からは APA 投与によって歩行能力の程度が増加した。 APA 投与群では 23 日目には、 ほぼ損傷前のレベルまで回復した。 脊髄損傷群のラットも時間の経過に伴い緩やかに上昇し、 16 日目にはスコア 15 まで上昇したが、 その後、 それ以上の回復はなかった (図 7)。

。

【0025】

本発明の製剤例を以下に示す。

実施例 1 (カプセル剤)

APA 5 mg、 乳糖 80 mg

上記成分を混合し、 これを通常の硬ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする。

【0026】

【発明の効果】 本発明によれば、 NGF、 GDNF 等の神経栄養因子の生合成を誘導、 促進させ、 アルツハイマー病、 パーキンソン病、 脊髄損傷等の神経変性疾患に有効でありかつ安全な薬剤を提供することができる。

【0027】

【図面の簡単な説明】

【図 1】 (A) タクロリムスの構造式である。 (B) N-アセチル-L-ピペコリン酸の構造式である。

【図 2】 (A) マウス大脳皮質における NGF 発現に及ぼす APA の効果を示す。 (B) マウス線条体における NGF 発現に及ぼす APA の効果を示す。

【図 3】 (A) マウス大脳皮質における GDNF 発現に及ぼす APA の効果を示す。 (B) マウス線条体における GDNF 発現に及ぼす APA の効果を示す。

【図 4】 パーキンソン病モデルマウスにおける ドーパミン作動性神経の機能に対する APA の片側回転運動抑制効果を示す。

特願2002-300247 10/E

【図5】 パーキンソン病モデルマウス大脳皮質におけるNGF発現に及ぼすA

PAの効果を示す。

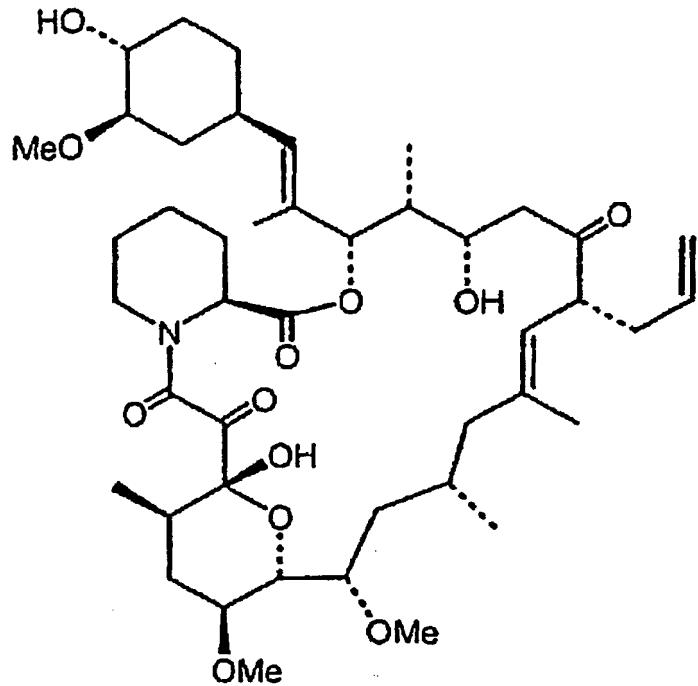
【図6】 パーキンソン病モデルマウス大脳皮質におけるGDNF発現に及ぼす

APAの効果を示す。

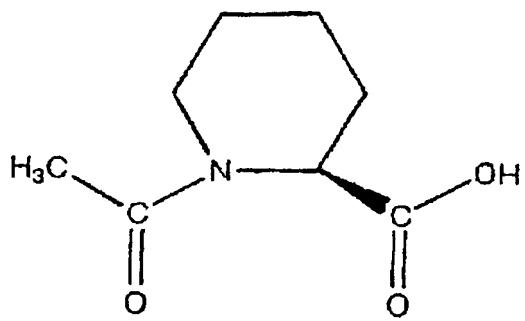
【図7】 脊髄損傷ラットにおける歩行能力向上に及ぼすAPAの効果を示す。

【書類名】二 図面

【図1】

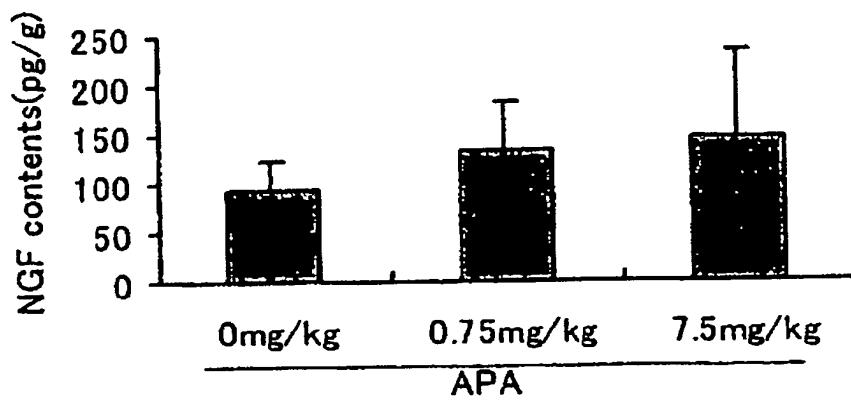


B

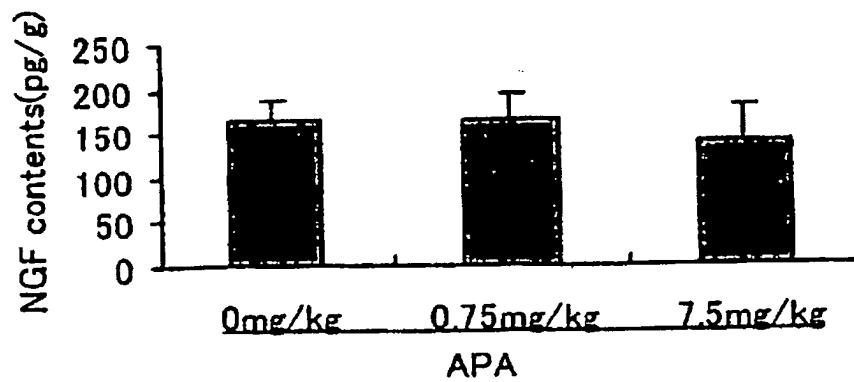


(図2)

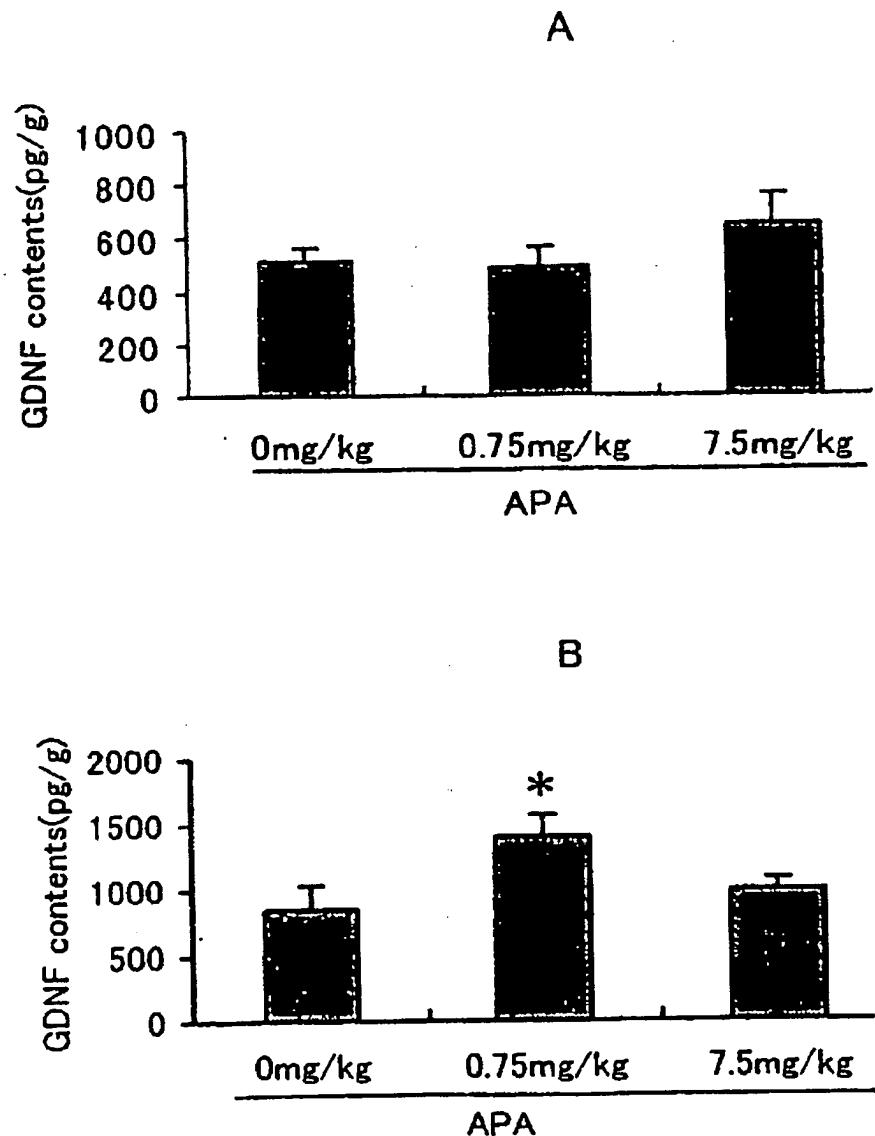
A



B



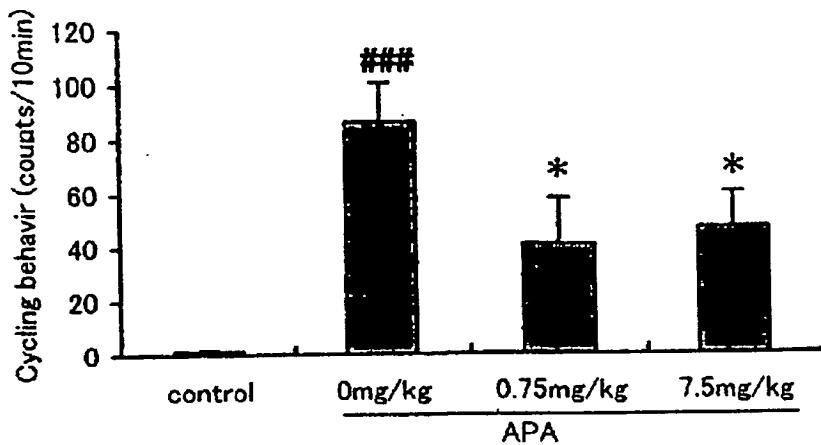
〔図3.〕



*

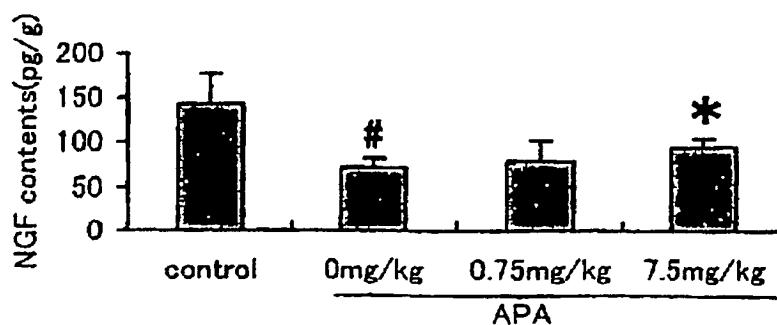
$P < 0.05$ VS APA (0mg/kg)

【図4】



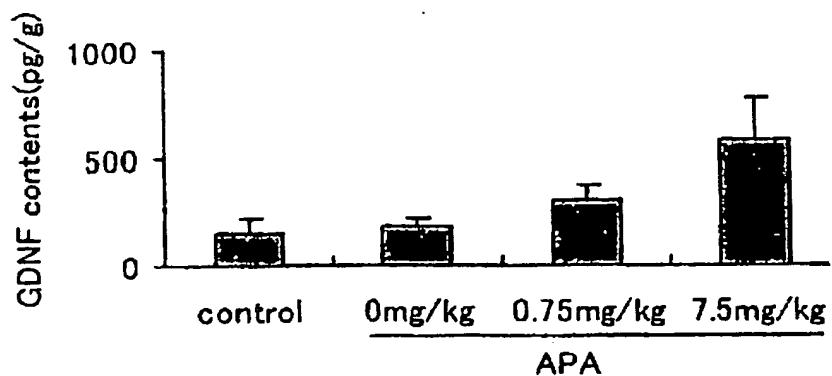
P<0.001 VS control *
P<0.05 VS APA (0mg/kg)

【図5】

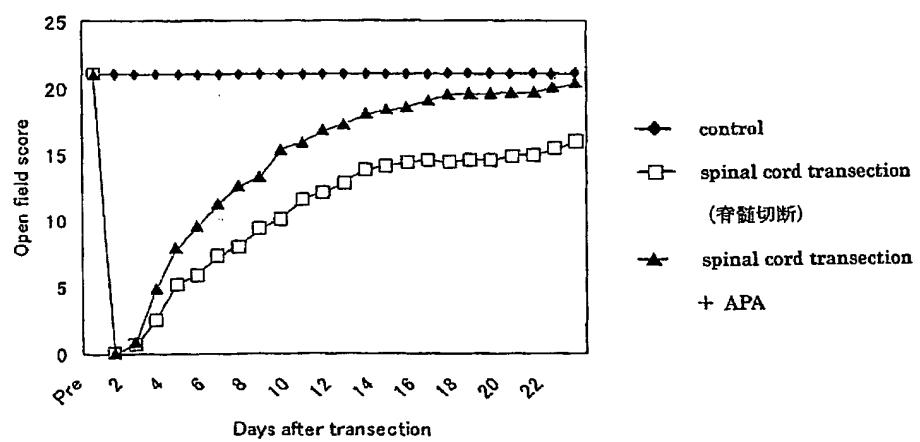


P<0.05 VS control *
P<0.05 VS APA (0mg/kg)

【図6】



【図7】



特願2002-300247

【要約】

【課題】 アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、ハンチントン病、脳梗塞、頭部外傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病性あるいは薬物誘発性の末梢神経障害、網膜神経障害等の神経変性疾患の予防または治療に用いる低分子の新規な神経栄養因子産生促進剤を提供すること。

【解決手段】 N-アセチル-L-ピペコリン酸またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有する神経栄養因子産生促進剤。神経栄養因子がニューロトロфинである、神経栄養因子産生促進剤。

【選択図】 図7

登録番号 21000213000417

出願人履歴情報

識別番号 [00005245]

1. 変更年月日 1990年 8月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名 藤沢薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.